

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97132458

※ 申請日期：97.8.25

※IPC 分類 C07D 239/94 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

結晶型鹽酸埃羅替尼(ERLOTINIB HCL)之穩定調配物

STABLE FORMULATIONS OF CRYSTALLINE ERLOTINIB HCL

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商普拉斯化學公司

PLUS CHEMICALS, S.A.

代表人：(中文/英文)

1. 大衛 柯奇

KOCH, DAVID

2. 保羅 惠蒂

WHITTY, PAUL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士派瑞迪索市維亞桑州爾維特路7號

VIA SAN SALVATORE 7, 6902 PARADISO, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 歐葛斯托 卡納維西
CANAVESI, AUGUSTO
2. 馬克 維拉
VILLA, MARCO
3. 艾爾斯 葛維達
GAVENDA, ALES
4. 吉瑞 佛絲特曼
FAUSTMANN, JIRI
5. 茱迪斯 艾羅西米
ARONHIME, JUDITH

國 籍：(中文/英文)

1. 義大利 ITALY
2. 義大利 ITALY
3. 捷克 CZECH REPUBLIC
4. 捷克 CZECH REPUBLIC
5. 以色列 ISRAEL

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年08月23日；60/957,585
2. 美國；2007年08月27日；60/968,207
3. 美國；2007年10月31日；60/984,348
4. 美國；2007年11月28日；60/990,813
5. 美國；2007年12月31日；61/018,160
6. 美國；2008年05月13日；61/052,943
7. 美國；2008年05月22日；61/128,658
8. 美國；2008年06月05日；61/059,204
9. 美國；2008年06月19日；61/073,990
10. 美國；2008年06月24日；61/075,174
11. 美國；2008年07月22日；61/082,671

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

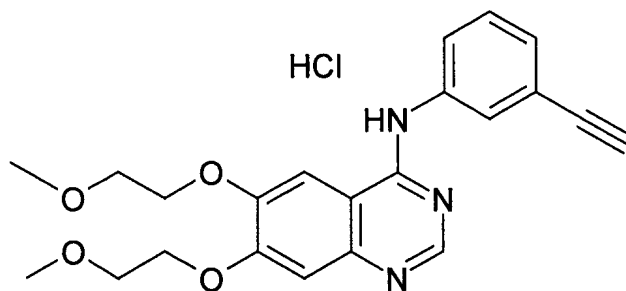
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結晶型鹽酸埃羅替尼之穩定調配物。

本申請案主張2007年8月23日申請之美國臨時申請案第60/957,585號；2007年10月31日申請之美國臨時申請案第60/984,348號；2008年5月13日申請之美國臨時申請案第61/052,943號；2008年6月19日申請之美國臨時申請案第61/073,990號；2007年8月27日申請之美國臨時申請案第60/968,207號；2007年12月31日申請之美國臨時申請案第61/018,160號；2008年5月22日申請之美國臨時申請案第61/128,658號；2008年7月22日申請之美國臨時申請案第61/082,671號；2007年11月28日申請之美國臨時申請案第60/990,813號；2008年6月5日申請之美國臨時申請案第61/059,204號及2008年6月24日申請之美國臨時申請案第61/075,174號之權利，其中之每一者均以引用的方式併入本文中。

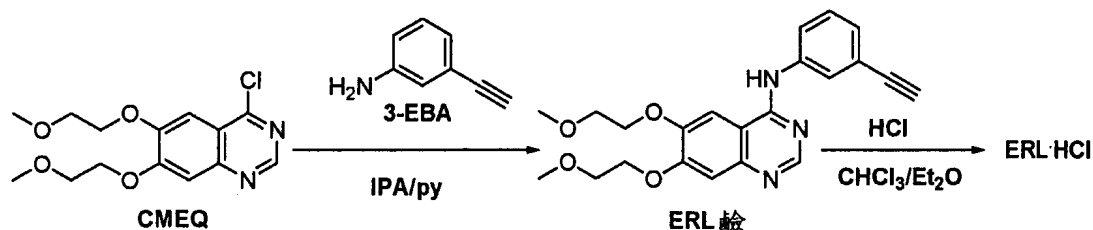
【先前技術】

下式之鹽酸埃羅替尼，鹽酸N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺



藉由 OSI Pharmaceuticals 以商品名 TARCEVA[®] 市售，用於在至少一種先前化學治療方式失敗之後治療患有局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 之患者。

埃羅替尼及其製備揭示於美國專利第 5,574,498 號中，其中如流程 1 中所示產生游離鹼。



流程 1

在此方法中，3-乙炔基苯胺 (3-EBA) 與 4-氯-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉 (CMEQ) 於吡啶與異丙醇 (IPA) 之混合物中之反應產生游離鹼，其藉由矽膠管柱層析使用丙酮與己烷之混合物來純化。隨後藉由用 HCl 處理 ERL 鹼於 $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 中之溶液將游離鹼轉化為鹽酸鹽。

美國專利第 6,900,221 號揭示型 A，其展示具有以約 5.579、6.165、7.522、8.006、8.696、9.841、11.251、19.517、21.152、21.320、22.360、22.703、23.502、24.175、24.594、25.398、26.173、26.572、27.080、29.240、30.007、30.673、32.759、34.440、36.154、37.404 及 38.905 之 2θ 度數表示之特徵峰之 X 光粉末繞射圖；及基本上不含型 A 之型 B，其中型 B 展示具有以約 6.255、7.860、9.553、11.414、12.483、13.385、14.781、15.720、16.959、17.668、17.193、18.749、19.379、

20.196、20.734、21.103、21.873、22.452、22.982、
23.589、23.906、24.459、25.138、25.617、25.908、
26.527、26.911、27.534、28.148、28.617、29.000、
29.797、30.267、30.900、31.475、31.815、32.652、
33.245、34.719、35.737、36.288、36.809、37.269、
37.643及38.114之 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖。

此專利亦報導型A的醫藥組合物及基本上不含型A之型B的醫藥組合物，其中與型A之量相比型B以至少70重量%之量存在於組合物中。本專利亦係關於一種製備結晶型ERL HCl之方法，根據該專利該結晶型ERL HCl應更適於錠劑及經口投與。其實質上由認為更具熱穩定性之純型B組成。

美國專利第6,900,221號亦說明"美國專利第5,574,498號中所揭示之鹽酸鹽化合物包含多晶型物A及B之混合物，其與甲磺酸鹽形式相比由於其部分降低之穩定性(亦即，來自多晶型物A組份)而對於錠劑形式而言並非為最佳的"。

US專利第7,148,231號揭示型A、B、E，其藉由X光粉末繞射、IR及熔點表徵。

在醫藥組合物製備或調配期間可能不需要多晶型轉換。多晶型物之水合或操作可誘導該不需要之多晶型轉換。因此，醫藥錠劑中之介穩態多晶型物可能誘導不需要之多晶型轉換，接著若其與用於調配物之水或其他溶劑接觸，則其可能降低該藥物之生物可用性。

因此，當使用ERL HCl之介穩態多晶型物時需要開發最

小化潛在或可能之多晶型相互轉化的調配物。更特定言之，需要具有純 ERL HCl 型 A 之穩定調配物。

【發明內容】

一實施例為包含結晶型 ERL HCl 之穩定調配物。較佳地，穩定調配物包含特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成之清單的 PXRD 峰之結晶型 ERL HCl、含有不大於約 20 重量%之特徵為任何一或多個選自由 6.3、7.8、9.5、12.5、20.2 及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成之清單的峰之結晶型 ERL HCl 之特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成之清單的 PXRD 峰之結晶型 ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成之清單的 PXRD 峰之結晶型 ERL HCl 與展示在 2θ 度數約 6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4 及 28.9 ± 0.2 處具有以 2θ 度數表示之特徵峰之 X 光粉末繞射圖的結晶型鹽酸埃羅替尼之混合物。

一種製備包含結晶型 ERL HCl 之穩定調配物之方法，包含使結晶型 ERL HCl 與至少一種賦形劑組合。較佳地，結晶型 ERL HCl 可為特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的 PXRD 峰之結晶型 ERL HCl，含有不大於約 20 重量%之特徵為任何一個或多個選自由峰

6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的峰之結晶型ERL HCl的特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl與展示在 2θ 度數約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物。

又一實施例為一種藉由直接壓縮製備錠劑之方法，其包含提供包含結晶型ERL HCl與一種選自由以下組成之群的組份之混合物：至少一種稀釋劑、至少一種錠劑黏合劑、至少一種錠劑崩解劑及其組合；摻合該混合物以獲得均質混合物；添加至少一種錠劑潤滑劑至均質混合物中；及在壓錠機中壓縮該均質混合物以獲得錠劑。該混合物可進一步包含著色劑。較佳地，結晶型ERL HCl可為特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，含有不大於約20重量%之特徵為任何一個或多個選自由峰6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的峰之結晶型ERL HCl的特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清

單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl與展示在 2θ 度數約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物。

【實施方式】

本發明係關於包含鹽酸埃羅替尼結晶型A、鹽酸埃羅替尼純結晶型A及A與B之混合物的穩定調配物。

除非另外定義，否則如本文所用之術語"型A"當係指結晶型鹽酸埃羅替尼時意謂展示在約5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數處具有以 2θ 度數表示之特徵峰之X光粉末繞射圖的鹽酸埃羅替尼之結晶型。

除非另外定義，否則如本文所用之術語"型B"當係指結晶型鹽酸埃羅替尼時意謂鹽酸埃羅替尼結晶型，該結晶型展示在約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 之 2θ 度數處具有以 2θ 度數表示之特徵峰之X光粉末繞射圖。

除非另外定義，否則如本文所用之術語"鹽酸埃羅替尼純結晶型A"意謂含有不大於約20重量%之ERL HCl結晶型B、較佳不大於約10重量%之型B、更佳不大於約5重量%之型B的ERL HCl結晶型A。

較佳地，以重量%提供之型B的含量由PXRD或C-13固態

NMR量測。當由PXRD量測時，含量藉由使用選自以下清單之一或多個峰測定：6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數。在約 6.3 ± 0.2 之 2θ 度數處的XRD繞射峰更佳用於定量調配之型A中之型B。對於調配之型A中型B、尤其於調配之型A中小百分比型B之量化而言，可遵循European Pharmacopoeia 5.08之"Characterization of crystalline solids by XRPD"之通用章節，2.9.33章。

當由C-13固態NMR量測時，含量藉由使用100-180 ppm範圍內之選自以下清單之峰的一或多個峰來測定：171.2、158.2、146.8、136.8、135.8、131.2、127.2、122.6、108.5、 106.0 ± 0.2 ppm。對於藉由C-13固態NMR之型A中型B、尤其型A中小百分比型B之量化而言，可藉由長資料收集時間或熟習此項技術者已知之其他技術使背景最小化。

在調配物中ERL HCl之純結晶型A的鑑別可藉由使用選自由以下各峰組成之清單的任何兩個至三個PXRD峰進行：5.7、9.8、10.1、10.3及 24.2 ± 0.2 之 2θ 度數。ERL HCl純結晶型A之X光繞射圖顯示於圖1中。舉例而言，可使用5.7及9.8及視情況 24.2 ± 0.2 之 2θ 度數處之峰。ERL HCl型A之調配物中型B之鑑別可使用選自由6.3、7.8及 9.5 ± 0.2 之 2θ 度數組成之清單的任何兩個或三個PXRD峰進行。

一實施例為包含結晶型ERL HCl之穩定調配物。結晶型ERL HCL較佳可為型A、純型A或型A及B之混合物。

此外，調配物中純結晶型A之鑑別可藉由使用100-180 ppm範圍內之選自由以下各峰組成之清單的任何兩個至三

個 C-13 固態 NMR 峰進行：156.2、147.6、137.4、134.7、130.5、125.8 及 104.6 \pm 0.2 ppm。ERL 純結晶型 A 之 C-13 固態 NMR 顯示於圖 3 中。

除非另外定義，否則如本文所用之術語"穩定"在係指結晶型 A 及純 A 之調配物時意謂在 25°C 及 65% 相對濕度下儲存三個月之後其中結晶型 B 之量不大於約 20%、較佳不大於約 10% 的純結晶型 A 之調配物。儲存較佳在封閉 HDPE 瓶中進行。

除非另外定義，否則如本文所用之術語"穩定"在係指結晶型 A 及 B 之混合物的調配物時意謂在 25°C 及 65% 相對濕度下儲存三個月之後其中結晶型 B 之量未增加至大於約 20%、較佳 15% 的結晶型 A 及 B 之混合物的調配物。

通常，調配之型 A 中型 B 之含量以重量%提供且如本文所述量測。

用於製備此調配物之結晶型可具有大粒度。除非另外定義，否則如本文所用之術語"大"當係指 ERL HCl 結晶型 A 及純結晶型 A 之粒度時意謂大部分顆粒在約一百至幾百微米長度之間。舉例而言，大顆粒之典型群體可具有約 300 微米之 D(90)。

具有該尺寸之鹽酸埃羅替尼結晶型 A 可藉由使用例如約 50°C 至約 75°C、較佳約 60°C 至約 70°C、最佳約 60°C 之溫熱結晶而製備。如實例 3 中所示，例如，由於增強之可濾性，故當回收該結晶型時此係有益的。

如由圖 6 及 7 所證實鹽酸 ERL 型 A 之晶形通常亦為葉片樣

針。該等結晶極易碎，因此在分離(過濾及乾燥)過程中其能夠破裂為極小碎片。因此，如實例3中所例示，通常型A之懸浮液展示極不良過濾特性，其可導致難以大規模地生產。因此，需要開發能夠製備具有較佳可濾性且能夠使其製備/分離之型A或純型A的一種方法。

具有以上所述粒度之ERL HCl純結晶型A的製備可(例如)根據美國申請案編號[待讓渡]，代理人案號11128/A406US1(在此於同一日期申請)中所揭示方法進行，其以全文引用的方式併入本文中。

該方法包含自具有約2%至約3% (v/v)水之1,3-二氧戊環及具有約10%甲醇之1,3-二氧戊環之混合物中結晶。

結晶較佳包含在以上提及之溶劑中使ERL鹼與鹽酸反應從而提供包含該ERL HCl之結晶型A的懸浮液。

懸浮液較佳藉由以下步驟而提供：使ERL鹼與以上溶劑組合從而提供溶液；使該溶液與HCl組合以獲得包含ERL HCl之結晶型A的該懸浮液。

起始埃羅替尼鹼較佳可藉由在丁酮與水之混合物中使鹽酸埃羅替尼與有機或無機鹼反應而獲得。

較佳在約20°C至約60°C下達成溶解。其更佳在室溫至約50°C下達成。

較佳添加HCl至該溶液中。通常，HCl可呈氣體形式或呈溶液形式。溶液可為有機溶液，諸如呈醚或水溶液形式。HCl較佳以水溶液形式提供。該水溶液之濃度較佳為約30%至約45% (w/w)之HCl、更佳約35%至約39% (w/w)。

通常，如熟悉此項技術者所已知濃度係藉由用鹼滴定而測定。

除非另外定義，否則本文所用之"w/w"係指HCl重量/埃羅替尼鹼重量，且"w/v"係指HCl重量/溶液體積。通常，如熟悉此項技術者所知，濃度係藉由鹼滴定測定。

通常，可降低懸浮液之溫度以提高所沈澱之鹽酸埃羅替尼結晶型A的產率。較佳可將溫度降低至約40°C至約0°C、更佳約40°C至約25°C。隨後可使懸浮液進一步維持。隨後較佳可使懸浮液進一步維持約1小時至約24小時、更佳約4小時至約12小時。

製備純結晶型A之方法可進一步包含回收方法。回收可以例如藉由過濾懸浮液及乾燥來進行。

本發明亦涵蓋藉由直接壓縮調配物製備錠劑之方法，及使用直接壓縮方法所製備之錠劑。

然而，直接壓縮通常限於活性成份具有適於形成醫藥學上可接受之錠劑的物理特徵之情況。該等物理特徵包括(但不限於)良好流動特性、可壓縮性及可壓實性。

開發包含結晶型ERL HCl之直接壓縮調配物，因為結晶型ERL HCl晶體適用於直接壓縮調配物。結晶型ERL HCl較佳可為A型，純A型，或A型及B型之混合物。

藉由直接壓縮製備錠劑之方法包含提供ERL HCl結晶型A與一種選自由以下組成之群的組份之混合物：至少一種稀釋劑、至少一種錠劑黏合劑、至少一種錠劑崩解劑及其組合；摻合混合物以獲得均質混合物；添加至少一種錠劑

潤滑劑至該均質混合物中；及在壓錠機中壓縮該均質混合物以獲得錠劑。可視情況添加至少一種著色劑至該混合物中以提供任何所要顏色之錠劑。

用於該混合物中之稀釋劑包括通常用於錠劑製備之稀釋劑。舉例而言，稀釋劑包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣(磷酸氫二鈣及/或磷酸三鈣)、硫酸鈣、粉末纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、糊精、果糖、高嶺土(kaolin)、乳糖醇、無水乳糖、乳糖單水合物、麥芽糖、甘露糖醇、微晶纖維素、山梨糖醇、蔗糖或澱粉。稀釋劑較佳為乳糖單水合物、微晶纖維素或澱粉。通常，稀釋劑以錠劑之約35至約85重量%的量存在。稀釋劑較佳以錠劑之約40至約80重量%的量存在。

黏合劑為用以將內聚品質賦予粉末物質之藥劑。黏合劑賦予錠劑調配物內聚性以保證壓縮之後錠劑仍保持完整。用於該混合物中之錠劑黏合劑包括通常用於錠劑製備之黏合劑。錠劑黏合劑包括(但不限於)阿拉伯膠(acacia)、褐藻酸、卡波姆(carbomer)、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、葡萄糖、瓜耳豆膠、羥基丙基纖維素、麥芽糖、甲基纖維素、聚氧化乙烯或聚乙烯吡咯啉酮。錠劑黏合劑較佳為羥基丙基纖維素。通常，錠劑黏合劑以錠劑之約0.5至約5重量%的量存在。錠劑黏合劑較佳以錠劑之約0.7至約3重量%的量存在。

崩解劑為添加至錠劑調配物中以易於在錠劑投與之後使錠劑分解或崩解之一種物質或物質之混合物。ERL HCl應

自錠劑中儘可能有效釋放以使之溶解。用於該混合物中之錠劑崩解劑包括(但不限於)褐藻酸、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、麥芽糖、微晶纖維素、泊拉可林鉀(potassium polacrilin)、羥基乙酸澱粉鈉或澱粉中之至少一者。錠劑崩解劑較佳為"超崩解劑"交聯聚乙烯吡咯啉酮、羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲纖維素鈉。通常，錠劑崩解劑以錠劑之約3至約15重量%的量存在。錠劑崩解劑較佳以錠劑之約5至約10重量%的量存在。

進行摻合步驟至達成基本上均質混合物。幾乎未實驗或未實驗之熟習此項技術者可能易於確定摻合步驟所需之設備及條件。可能影響摻合步驟之因子包括(但不限於)物質之量、物質之物理特徵、設備及混合之速度。

在錠劑製造中潤滑劑具有許多功能。舉例而言，潤滑劑防止錠劑物質與設備之黏著、降低粒間摩擦且尤其使錠劑易於自模腔中排出。添加至均質混合物中之錠劑潤滑劑包括通常用於錠劑調配物之彼等潤滑劑。錠劑潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、甘油山嶮酸酯、硬脂酸鎂、礦物油、聚乙二醇、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石或硬脂酸鋅中之至少一者。錠劑潤滑劑較佳為硬脂酸鎂。通常，錠劑潤滑劑以錠劑之約0.5至約2重量%的量存在。錠劑潤滑劑較佳以錠劑之約0.7至約1重量%的量存在。

壓縮步驟可使用通常用於壓片之錠劑壓縮裝置進行。舉例而言，可使用Kilian壓片機以形成錠劑。

一旦使用以上所述方法製備錠劑，則錠劑中之ERL HCl

可藉由熟習此項技術者已知之技術、尤其粉末X光繞射或固態NMR(碳或氮)來測試以確定是否出現多晶型轉換。

本發明亦涵蓋使用以上所述方法製備之錠劑。在一實施例中，錠劑包含ERL HCl型A、乳糖單水合物、微晶纖維素、硬脂酸鎂、羥丙基甲基纖維素及十二烷基硫酸鈉。

已參考某些較佳實施例描述本發明，對於熟習此項技術者而言其他實施例將自說明書之討論中變得顯而易見。本發明藉由參考以下詳述ERL HCl之乾燥壓縮醫藥調配物的形成及使用乾燥壓縮醫藥調配物所製備之錠劑的溶解之實例而進一步定義。對熟習此項技術者而言對物質與方法之許多改變可在不背離本發明之範疇的情況下實踐顯而易見。

實例

除非另外定義，否則如本文所用之"% w/v"係指氯化氫之重量/溶液之體積。(由於高濃密鹽酸38% w/w大致相當於44% w/v。)

PXRD

XRD繞射在X光粉末繞射儀上進行：Philips X'pert Pro粉末繞射儀、銅管、CuK_α輻射、 $\lambda=1.541874 \text{ \AA}$ 、X'celerator偵測器、有效長度2.122 mm、具有零背景矽板之不鏽鋼樣品固持器。掃描參數：範圍4-40之2 θ 度數；連續掃描；步長0.0167 deg；掃描率6 deg/min。在分析之前，將樣品藉助於研鉢及研杵輕輕研磨以獲得細粉。將研磨樣品調節至樣品固持器之腔室中且藉助於微觀玻璃載片使樣品之表面

平滑。

調配物中結晶型A及B之定量藉由XRPD使用以下程序測定。XRPD測定基於在 2θ 約 5.7 ± 0.2 度處型A之繞射峰及在 2θ 約 6.3 ± 0.2 度處型B之繞射峰的面積。校正曲線以型B與A之校正混合物之%比率(型B%/型A%)對型B及A之繞射峰面積之比率(6.3處繞射峰面積/5.7處繞射峰面積)的相關性來構造。校正由型A中之型B在0-20%範圍內之混合物進行。

固態NMR

使用Bruker Avance 500 WB/US NMR光譜儀(Karlsruhe, 德國, 2003)125 MHz, 魔角旋轉(MAS)頻率11 kHz, 4 mm ZrO₂轉子及標準CPMAS脈衝程式。

顯微鏡

具有偏振光、CCD攝像機及資料軟體之光學顯微鏡系統。

實例1：鹽酸埃羅替尼(ERL HCl)純型A之製備

將埃羅替尼鹼(無水, 2.00 g, 5.083毫莫耳)溶解於水-1,3-二氧戊環混合物(80 ml)中。將水之含量調節為2-3% v/v)。將溶液之溫度調節為某值(其可能在0°C至75°C之範圍內)。緩慢(在10 min期間)添加414 μ l(莫耳/莫耳)濃鹽酸(44.1% w/v)(藉由滴定測定濃度)至溶液中。立刻產生固相。將結晶懸浮液攪拌1小時同時維持選定溫度且隨後冷卻至0°C。使結晶相藉由過濾分離、用2%水-1,3-二氧戊環混合物(40 ml)沖洗且經過濾器藉由使氮氣吹過濾餅而乾燥至恆重。在小實驗室烘箱中在通氮氣下在40°C下歷時3小

時完成乾燥。獲得鹽酸埃羅替尼型A(莫耳產率約95%)。

實例2：具有改良可濾性之鹽酸埃羅替尼(ERL HCl)型A之製備

將埃羅替尼鹼(無水, 2.00 g, 5.083毫莫耳)溶解於水-1,3-二氧戊環混合物(80 ml)中。將水之含量調節為2% v/v)。溶液之溫度設為高達60°C。緩慢(在10 min期間)添加414 μl(莫耳/莫耳)濃鹽酸(44.1% w/v)至溶液中。立刻產生固相。將結晶懸浮液在該選定溫度(60°C)下攪拌1小時且隨後冷卻至40°C。將懸浮液攪拌24小時同時維持溫度為40°C。進行粒化之後, 使結晶相藉由過濾分離、用2%水-1,3-二氧戊環混合物(40 ml)沖洗且在過濾器上藉由使氮氣吹過濾餅而乾燥至恆重。在小實驗室烘箱中在通氮氣下在40°C下歷時3小時完成乾燥。

獲得鹽酸埃羅替尼型A(2.13 g, 產率97.5%)。

可濾性用測試過濾器量測, 其中在恆定過壓之條件下記錄過濾體積與時間之比較。

過濾參數"a"及"b"自參數方程之最佳擬合而獲得: 時間 = $a * 1/2 * (V/S)^2 + b * (V/S)$, 其中V為過濾體積, S為篩網面積, "a"意謂濾餅之流體阻力且"b"係指接近篩網之流體阻力。

所獲得之懸浮液的過濾參數:

$$a = 26\,122 \text{ sm}^{-2}$$

$$b = 27 \text{ sm}^{-1}$$

(參數適用於100 kPa之過壓, 在相應條件下量測。)

實例 3：粒化溫度與可濾性之關聯

沈澱及粒化期間之溫度強烈影響懸浮液結晶型 A 之可濾性。由提高沈澱及粒化溫度改善過濾特性。已用在各種溫度下沈澱之懸浮液以實例 1 中所述之程序進行過濾測試。結果存在於下表及圖表(參見圖 5)中，其說明結晶溫度與過濾速率之相關性。

過濾測試結果

沈澱及粒化溫度	過濾方程	a [sm ⁻²]	b [sm ⁻¹]	注意
20°C	$t = 1/2 * a * (V/S)^2 + b * (V/S)$ 其中: t=時間[s] V=濾液體積[m ³] S=濾餅面積[m ²] 該關係適用於過壓 100 kPa	參數 a	參數 b	
		472 596 [sm ⁻²]	- 111 [sm ⁻¹]	
40°C		參數 a	參數 b	
		293 500 [sm ⁻²]	217 [sm ⁻¹]	
60°C		參數 a	參數 b	
		111 446 [sm ⁻²]	204 [sm ⁻¹]	
75°C		參數 a	參數 b	水-二氧戊環 混合物沸騰
		13 980 [sm ⁻²]	10 [sm ⁻¹]	

實例 4：含有鹽酸埃羅替尼(ERL HCl)純型 A 之錠劑的製備

將鹽酸埃羅替尼純型 A 及存在於下表中之所有組份稱重、混合於一起且在 15 kN 下衝壓以獲得在乾燥調配物情況下之錠劑。濕調配物藉由稱重鹽酸埃羅替尼純型 A 及存在於以下表中之所有組份且與幾滴水混合且在 15 kN 下衝壓以獲得錠劑而實現。

鹽酸埃羅替尼純型 A	111 mg
乳糖單水合物	103 mg
硬脂酸鎂	3 mg
微晶纖維素	49 mg
羥基丙甲基纖維素	49 mg
十二烷基硫酸鈉	10 mg
總重量	325 mg

如圖 8 所示，在此錠劑中，相對於含有純型 A 錠劑中鹽酸埃羅替尼之總含量而言鹽酸埃羅替尼型 B 之含量不大於 20%。相比而言，使用乾燥及潤濕調配物製備含有型 A 與型 B 之混合物的錠劑。

實例 5：含有鹽酸埃羅替尼(ERL HCl)純型 A 之錠劑的穩定性

將根據實例 4 製備之錠劑置放於封閉 HDPE(高密度聚乙烯)瓶中。將瓶子儲存於 25°C 65% 相對濕度下三個月。下表顯示與含有型 A 與型 B 之混合物的乾燥及潤濕調配物錠劑相比含有純型 A 之乾燥及潤濕調配物錠劑之呈現穩定性結果。

穩定性結果-在 25°C/60%RH 下儲存					
錠劑	XRD 結果				
	初始分析	14 天	1 個月	2 個月	3 個月
純型 A 乾燥調配物	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)
A+B 乾燥調配物	型 A+B 量化比率 53:47	型 A+B 量化比率 53:47	型 A+B 量化比率 51:49	型 A+B 量化比率 48:52	型 A+B 量化比率 48:52
純型 A 潤濕調配物	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)	型 A (純)
A+B 潤濕調配物	型 B>A 量化比率 79:21	型 B>A 量化比率 85:15	型 B>A 量化比率 87:13	型 B>A 量化比率 89:11	型 B>A 量化比率 90:10

【圖式簡單說明】

圖 1 說明 ERL HCl 純結晶型 A 之粉末 X 光繞射圖。

圖 2 說明 ERL HCl 型 B 之粉末 X 光繞射圖。

圖 3 說明 ERL HCl 純結晶型 A 之 C-13 固態 NMR 圖。

圖 4 說明 ERL HCl 純結晶型 B 之 C-13 固態 NMR 圖。

圖 5 說明在不同溫度下製備之型 A 的過濾速率之相關性。

圖 6 說明分離之前純型 A 之葉片樣型針之顯微鏡視圖。

圖 7 說明在分離之後純型 A 之壓碎顆粒的顯微鏡視圖。

圖 8：含有 ERL HCl 純結晶型 A 之乾燥調配物錠劑之粉末
X 光繞射圖。

五、中文發明摘要：

本發明提供鹽酸埃羅替尼(erlotinib)結晶型A、純結晶型A、及結晶型A與B之混合物的穩定調配物。

六、英文發明摘要：

The present invention provides stable formulation of crystalline erlotinib hydrochloride form A, pure A and mixtures of A and B.

十、申請專利範圍：

1. 一種結晶型鹽酸埃羅替尼(erlotinib)之穩定調配物。
2. 如請求項1之調配物，其包含特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，含有不大於約20重量%之特徵為任何一或多個選自由峰6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的峰之結晶型ERL HCl的特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl與展示在 2θ 度數約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物。
3. 一種製備穩定調配物之方法，其包含使結晶型ERL HCl與醫藥學上可接受之賦形劑組合。
4. 如請求項3之方法，其中該結晶型ERL HCl特徵為至少任何兩個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰，含有不大於約20重量%之特徵為任何一或多個選自由峰6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成

清單的峰之結晶型 ERL HCl 的特徵為至少任何兩個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的 PXR D 峰之結晶型 ERL HCl，或特徵為至少任何兩個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的 PXR D 峰之結晶型 ERL HCl 與展示在 2θ 度數約 6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4 及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的 X 光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物，及至少一種賦形劑。

5. 一種藉由直接壓縮製造結晶型鹽酸埃羅替尼之錠劑的方法，其包含：

(a) 提供如請求項 1 之結晶型鹽酸埃羅替尼與一種選自由以下組成之群的組份之混合物：至少一種稀釋劑、至少一種錠劑黏合劑、至少一種錠劑崩解劑及其組合；

(b) 使該混合物摻合以獲得均質混合物；

(c) 向該均質混合物中添加至少一種錠劑潤滑劑；及

(d) 在壓片機中壓縮該均質混合物以獲得該等錠劑。

6. 如請求項 5 之方法，其包含特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2 及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的 PXR D 峰之結晶型 ERL HCl，含有不大於約 20 重量%之特徵為任何一或多個選自由峰 6.3、7.8、9.5、12.5、20.2 及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的峰之結晶型 ERL HCl 的特徵為至少任何兩個至三個選自由 5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、

21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl與展示在 2θ 度數約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物。

7. 一種結晶型鹽酸埃羅替尼之錠劑，其係如請求項5或6之方法製備。
8. 如請求項5-7中任一項之錠劑，其包含特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，含有不大於約20重量%之特徵為任何一或多個選自由峰6.3、7.8、9.5、12.5、20.2及 22.4 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的峰之結晶型ERL HCl的特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl，或特徵為至少任何兩個至三個選自由5.7、9.8、10.1、10.3、18.9、19.5、21.3、24.2、26.2及 29.2 ± 0.2 之 2θ 度數組成清單的PXRD峰之結晶型ERL HCl與展示在 2θ 度數約6.3、7.8、9.5、12.5、13.4、20.2、21.1、22.4及 28.9 ± 0.2 具有以 2θ 度數表示之特徵峰的X光粉末繞射圖之結晶型鹽酸埃羅替尼的混合物。

十一、圖式：

ERL HCl純結晶型A之粉末X光繞射圖。

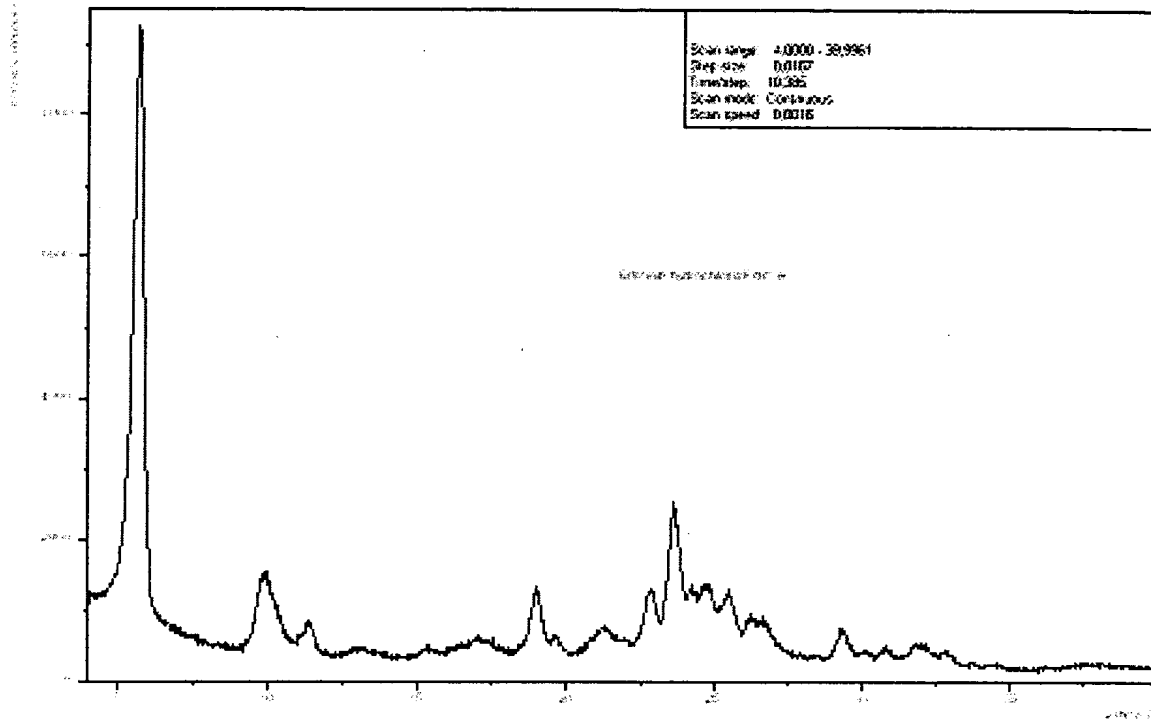


圖1

ERL HCl型B之粉末X光繞射圖。

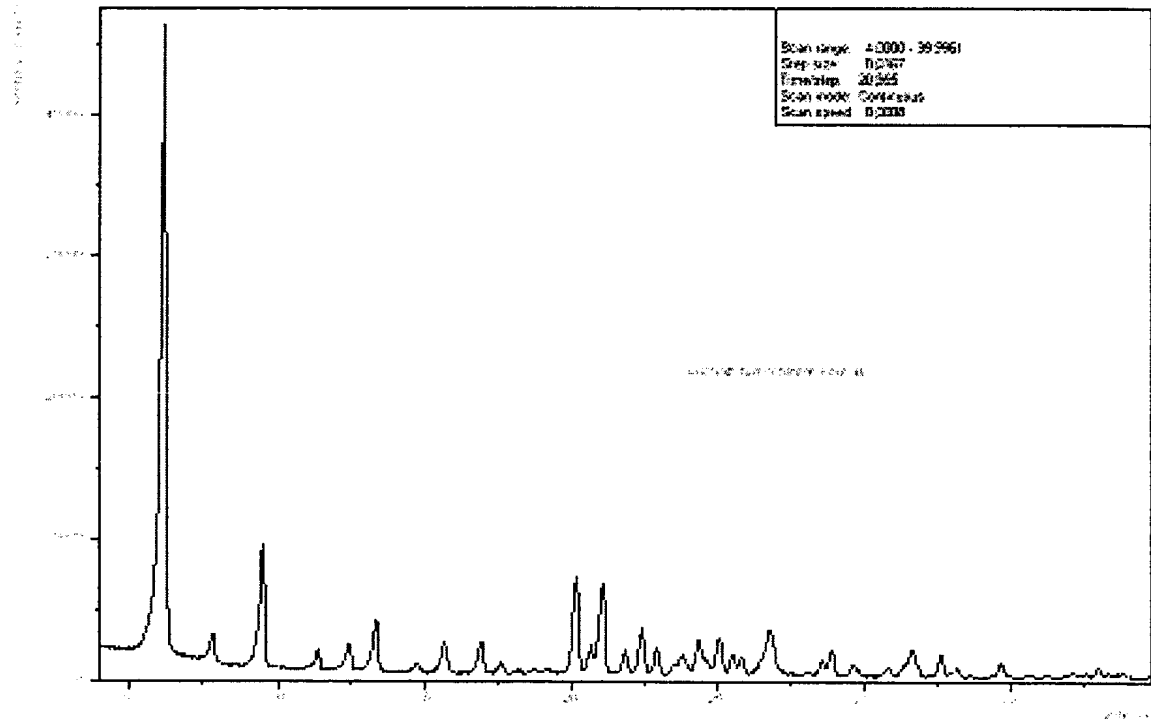


圖2

ERL HCl純結晶型A之C-13固態NMR圖。

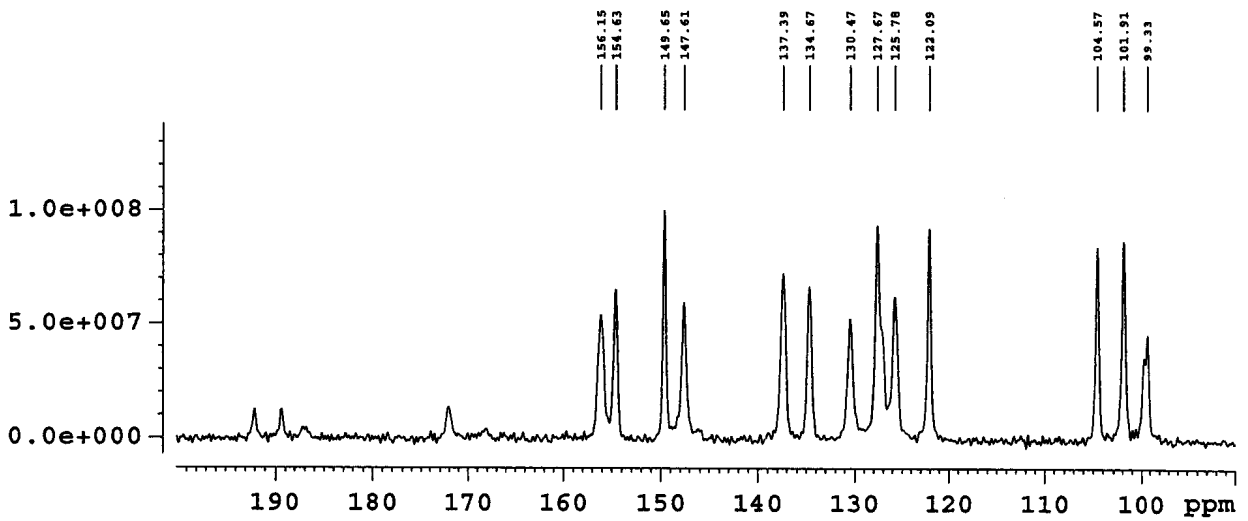
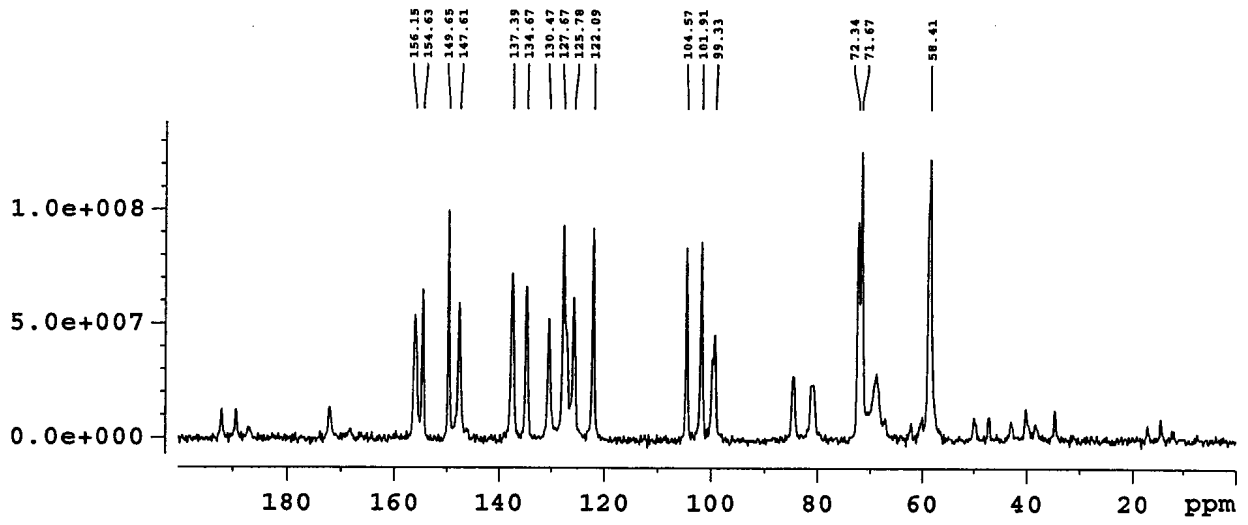


圖3

ERL HCl型B之C-13固態NMR圖。

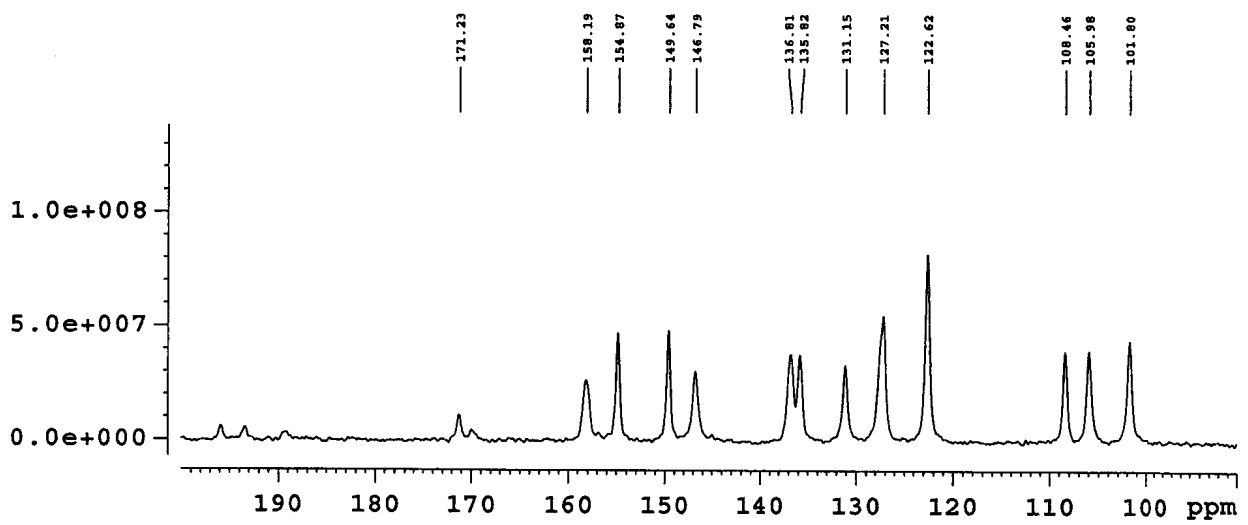
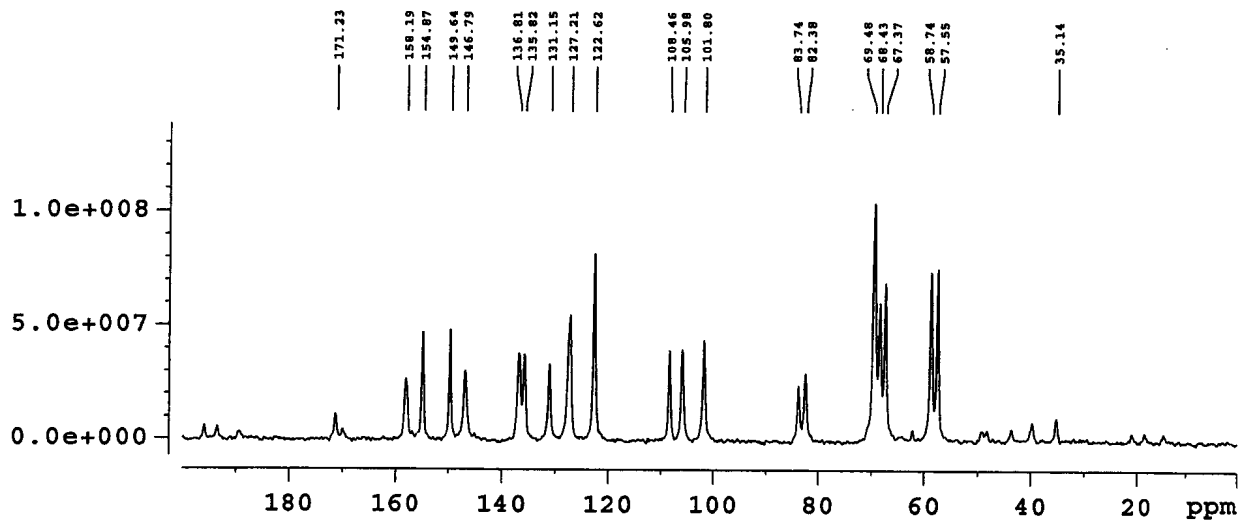


圖4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

